



## AUSLEGESCHRIFT 1107664

Sch 26923 IVb/12 o

ANMELDETAG: 5. NOVEMBER 1959

BEKANNTMACHUNG

DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 31. MAI 1961

## 1

Die bisher beschriebenen Östranderivate tragen in 3-Stellung vor allem sauerstoffhaltige Substituenten, wie Hydroxy- oder Oxogruppen bzw. deren funktionelle Abwandlungen, oder allenfalls noch Schwefel-

analoge der genannten Substituenten. Dagegen sind Östranabkömmlinge, die in 3-Stellung andere Substituenten tragen, wahrscheinlich infolge ihrer schlechten Zugänglichkeit bisher noch kaum untersucht worden.

Eine Methode zur Herstellung von 3-Aminover-

bindungen der Östranreihe ist jedoch kürzlich vorgeschlagen worden (vgl. Patentanmeldung Sch 25922 IVb).

Es wurde nun gefunden, daß man von den auf diese Weise leicht zugänglich gewordenen 3-Amino-östranen auf einfache Weise zu einer ganzen Reihe neuer, in 3-Stellung durch die verschiedensten Substituenten abgewandelter Östratriene gelangen kann, wenn man die 3-Amino-1,3,5,(10)-östratriene in an sich bekannter Weise diazotiert und die Diazoniumgruppe der erhaltenen Diazoniumverbindungen anschließend nach den in der Chemie der aromatischen Diazoniumverbindungen allgemein gebräuchlichen Methoden durch andere Substituenten wie Wasserstoff, Halogen, —CN, —SH, —COOH, —PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, —AsO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, —NO oder —NO<sub>2</sub> ersetzt.

Die als Ausgangsstoffe dienenden 3-Aminoverbindungen der Östranreihe können im Ringsystem und insbesondere in 17-Stellung weitere Substituenten, insbesondere gesättigte und ungesättigte Alkylgruppen

Verfahren zur Herstellung  
neuer in 3-Stellung substituierter Östratriene

Anmelder:

Schering Aktiengesellschaft,  
Berlin N 65, Müllerstr. 170/172

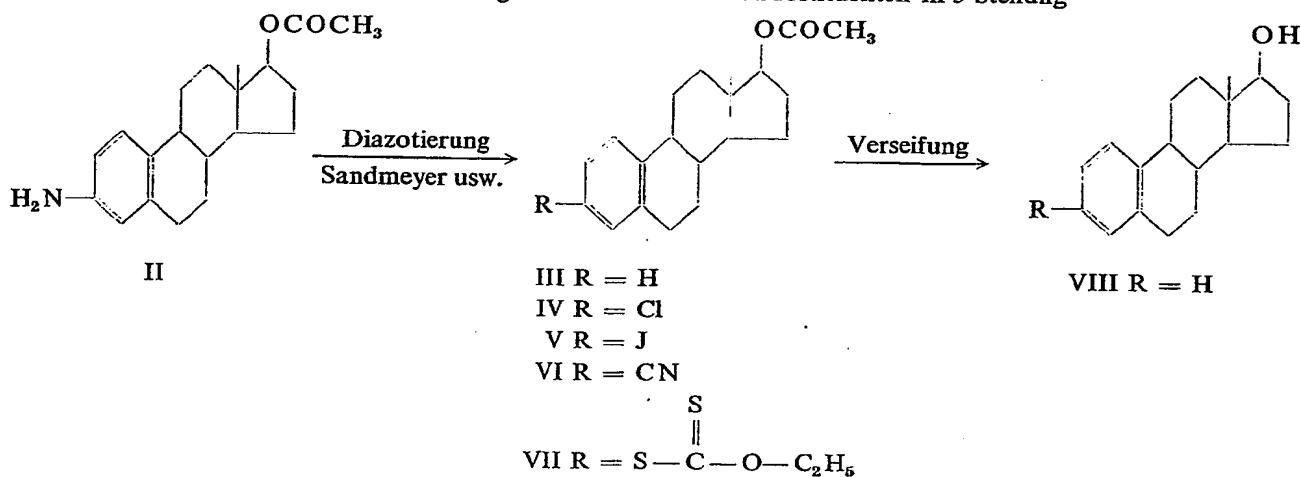
Dr. Erich Hecker, München,  
ist als Erfinder genannt worden

## 2

Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen Östranabkömmlinge sollen entweder zufolge ihrer pharmakologisch interessanten Eigenschaften als Heilmittel oder auf Grund ihrer reaktionsfähigen Substituenten als Ausgangsstoffe für die Herstellung neuer Steroidverbindungen Verwendung finden.

Unter den erfindungsgemäß erhältlichen Östranabkömmlingen finden sich unter anderem solche mit antiöstrogener bzw. mit antikonzeptiver Wirksamkeit. Da den antiöstrogen wirksamen Verbindungen im Gegensatz zu Testosteron virilisierende Nebenwirkungen fehlen, erscheinen sie besonders zur Behandlung des Mammakarzinoms geeignet.

Beispiele für die Darstellung  
von Östranabkömmlingen mit verschiedenen Substituenten in 3-Stellung



$\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat  
(III, R = H)

0,5 mMol II werden in 4 ml Eisessig in der Kälte gelöst und mit 4 ml 5 n-HCl versetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C wird innerhalb von 20 Minuten unter starkem Rühren tropfenweise eine Lösung von 0,75 mMol NaNO<sub>2</sub> in 1 ml Wasser zugegeben. Nach weiteren 10 Minuten gibt man die Lösung von 1 mMol Harnstoff in 1 ml Wasser zu und rührt 10 Minuten weiter in der Kälte.

Die so erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes wird mit 5 ml 60%iger Hypophosphorsäure versetzt und nach einigem Rühren in der Kälte 20 Stunden bei 0°C aufbewahrt. Dann wird auf dem Wasserbad kurz erwärmt und danach mit Methylenchlorid, NaHCO<sub>3</sub> und Wasser aufgearbeitet. Der Trockenrückstand der Aufarbeitung liefert nach Chromatographie auf Aluminiumoxyd, neutral, Akt. IV, 107 mg III, das nach Umkristallisieren aus Methanol von 120 bis 121°C schmilzt.

III,  $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$  (2% in Dioxan)  $\lambda_{max}$  (260), 266, 273,  $\epsilon_{max}$  (440), 547, 514 (in Äthanol), IR (in KBr):  $\nu$  (co Ester) 5,77.

$\nu$  (o-disubst. Bzl.) 13,41.

Berechnet ... C 80,49, H 8,78;  
gefunden ... C 80,31, H 8,91.

Statt des Eisessigs als Lösungsvermittler bei der Diazotierung kann auch mit Vorteil Tetrahydrofuran und statt der Salzsäure andere Säuren, besonders Schwefelsäure verwendet werden.

3-Chlor- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat  
(IV, R = Cl)

Darstellung des Diazoniumsalzes wie oben beschrieben. Die Diazoniumsalzlösung wird in der Kälte unter starkem Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 1 mMol CuCl in 2 ml 2,5 n-HCl gegeben. Nach 50 Minuten ist die Eintragung beendet; man rührt noch 1 Stunde weiter und arbeitet dann wie oben angegeben auf. Nach Chromatographie auf Aluminiumoxyd, neutral, Akt. IV, werden 130 mg IV erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 137°C schmelzen.

IV,  $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$  (2% in Dioxan),  $\lambda_{max}$  (265-6), 272, 280,  $\epsilon_{max}$  (555), 794, 787 (in Äthanol), IR (in KBr):  $\nu$  (co Ester) 5,74.

Berechnet ... C 72,16, H 7,57, Cl 10,66;  
gefunden ... C 71,92, H 7,56, Cl 10,16.

3-Jod- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (V, R = J)

Darstellung des Diazoniumsalzes wie oben beschrieben. In die Diazoniumsalzlösung wird bei etwa 10°C eine Lösung von 2 g KJ in 2 ml Wasser innerhalb von 45 Minuten unter starkem Rühren eingetragen. Nach 1 Stunde Rühren bei Zimmertemperatur wird wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie auf Aluminiumoxyd, neutral, Akt. IV, liefert 149 mg V, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 173°C schmilzt.

V,  $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$  (2% in Dioxan),  $\lambda_{max}$  230, 266  $\epsilon_{max}$  14,800, 2630 (in Äthanol), IR (in KBr):  $\nu$  (co Ester) 5,75.

Berechnet ... C 56,61, H 5,94, J 29,91;  
gefunden ... C 56,55, H 6,10, J 30,40.

3-Cyano- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat  
(VI, R = CN)

Darstellung des Diazoniumsalzes wie oben beschrieben. Die Lösung des Diazoniumsalzes wird unter starkem Rühren tropfenweise in die Lösung von 1 mMol CUCN und 2 mMol KCN in 2 ml Wasser bei Zimmertemperatur eingetragen. Nach 1 Stunde Rühren Aufarbeitung wie üblich. Chromatographie auf Aluminiumoxyd, neutral, Akt. IV, liefert 50 mg von V, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 181°C schmilzt.

VI,  $[\alpha]_D^{25} = +49^\circ$  (2% in Dioxan),  $\lambda_{max}$  232, (270), 276, 286,  $\epsilon_{max}$  16 200, (1010), 1282, 1200, (in Äthanol), IR (in KBr):  $\nu$  (C  $\equiv$  N) 4,48,  $\nu$  (co Ester) 5,74.

Berechnet ... C 77,98, H 7,79, N 4,33;  
gefunden ... C 77,66, H 7,51, N 4,44.

3-Xanthogenyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-17 $\beta$ -acetat  
(VII, R = S.CS.  
OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Darstellung des Diazoniumsalzes wie oben beschrieben. Die neutrale Diazoniumsalzlösung wird unter starkem Rühren bei 80°C in eine Lösung von 640 mg K-xanthogenat in 6 ml Wasser getropft. Man rührt noch 1 Stunde bei 80°C und arbeitet dann wie üblich auf. Chromatographie auf Aluminiumoxyd, neutral, Akt. IV, liefert 125 mg eines gelben Öls, das nach Anspritzen mit Methanol kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln, die bei 125,5 bis 127°C schmelzen.

$[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$  (2% in Dioxan),  $\lambda_{max}$  (215), (240), 283,  $\epsilon_{max}$  (22 550), (9700), 11 000 (in Äthanol), IR (in KBr):  $\nu$  co Ester 5,75.

Verseifung der Acetate III—VI

Als Beispiel wird die Verseifung von III beschrieben. 135 mg III werden in 100 ml Methanol gelöst und 135 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Man destilliert innerhalb von 5 Stunden 80 ml Methanol ab, arbeitet den Rückstand mit Methylenchlorid und Bicarbonat auf und chromatographiert den Trockenrückstand auf Aluminiumoxyd, neutral, Akt. IV. Man erhält 78 mg  $\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )-VIII, das nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 116°C schmilzt.

VII,  $[\alpha]_D^{25} = +71^\circ$  (in Dioxan),  $\lambda_{max}$  (212), (260), 266, 273—4,  $\epsilon_{max}$  (8480), (374), 481, 475 (in Äthanol), IR (in KBr):  $\nu$  (OH) 3,02,  $\nu$  (o-disubst. Bzl.) 13,28 13,58.

Berechnet ... C 84,32, H 9,44;  
gefunden ... C 84,60, H 9,42.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung neuer in 3-Stellung substituierter Östratriene, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Amino-1,3,5,10-triene in an sich bekannter Weise diazotiert und die Diazoniumgruppe der erhaltenen Diazoniumverbindungen anschließend nach den in der Chemie der aromatischen Diazoniumverbindungen gebräuchlichen Methoden durch andere Substituenten ersetzt und gegebenenfalls primär entstandene Ester verseift.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoff 3-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17 $\beta$ -ol oder seine Ester verwendet.